

BAB 1

PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan zaman dan teknologi, terutama dalam bidang farmasi, memberikan kesempatan pada bagian *Research and Development* di sebuah industri farmasi untuk mengembangkan formulasi obat, dengan tujuan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan meningkatkan mutu obat sehingga diharapkan obat dapat memberikan efek farmakologis yang baik.

Dalam perkembangannya, banyak terdapat bentuk sediaan obat pada industri farmasi. Rute pemberian oral merupakan rute yang paling digemari untuk berbagai macam obat karena pemberiannya mudah sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien serta merupakan terapi dengan biaya yang relatif murah (Bandari *et al.*, 2008). Salah satu sediaan oral yang paling banyak digunakan yaitu bentuk sediaan tablet. Sediaan obat dalam bentuk tablet merupakan suatu bentuk sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dan dalam bentuk tabung pipih atau sirkular, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok (Anonim, 1979).

Sediaan obat dalam bentuk tablet juga memiliki beberapa keuntungan diantaranya yaitu mudah dibawa, cocok untuk zat aktif yang sukar larut dalam air, dosis lebih akurat, durasi aksi kerja obat dapat dikontrol, dapat menutup rasa dan bau yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis selama produksi, pengemasan dan transport, stabil terhadap udara dan suhu lingkungan,

bebas dari kerusakan fisik, serta stabil cukup lama selama penyimpanan (Lachman *et al.*, 1986).

Banyak pasien khususnya anak kecil dan orang tua mengalami kesulitan dalam menelan obat, seperti tablet dan kapsul. Hampir 50% dari populasi memiliki masalah yang sama dalam menelan obat. Hal ini menyebabkan kurangnya kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat pada saat sakit, sehingga sering kali target terapi tidak bisa tercapai (Dobetti, 2001).

Beberapa dekade terakhir *orally disintegrating tablet (ODT)*, teknologi yang membuat tablet hancur di mulut tanpa mengunyah ataupun meminum air, telah menarik banyak perhatian. *Food and Drug Administration (FDA)* Amerika Serikat mendefinisikan ODT sebagai "suatu bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat atau bahan aktif yang terdisintegrasi dengan cepat biasanya dalam hitungan detik ketika ditempatkan pada lidah" (Manivannan, 2009).

Menurut Bhowmik *et al.*, (2009), ODT merupakan suatu bentuk sediaan tablet yang ketika diletakkan di dalam mulut dapat terdisintegrasi dengan cepat untuk melepaskan obat, terlarut dan terdispersi di dalam saliva umumnya kurang dari 60 detik. Adanya absorpsi di daerah *pregastric*, bentuk sediaan ODT dapat mempercepat onset aksi obat (*Onset of Action/OOA*) dan mengurangi jumlah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Berkurangnya jumlah obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati, bioavailabilitas obat menjadi lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk sediaan tablet konvensional (Giri *et al.*, 2010).

Suatu obat akan memberikan efek terapeutik yang baik apabila obat tersebut dapat terlarut dan kemudian diabsorpsi oleh tubuh. Pada penelitian secara *in vitro*, uji disolusi merupakan salah satu parameter

penting sebagai tahap penentu terjadinya absorpsi untuk dapat memperkirakan kecepatan absorpsi yang mempengaruhi mula kerja, intensitas, dan lama kerja obat di dalam tubuh. Disamping itu, uji disolusi juga merupakan pengontrol dalam menjamin kualitas setiap *batch* produk (Banker *and* Anderson, 1986; Martin *et al.*, 1993).

Keuntungan ODT adalah dengan jumlah air ludah yang sedikit telah mencukupi untuk memungkinkan terjadinya disintegrasi tablet. Oleh karena itu, tidak diperlukan air untuk menelan obat (Koseki *et al.*, 2008). Hal inilah yang akan mempermudah dan meningkatkan kepatuhan pasien pediatri ataupun geriatri dalam penggunaan obat. Selain itu, sejumlah bagian obat juga mungkin diabsorpsi di daerah *pregastric* seperti mulut, faring, dan esofagus ketika air ludah turun ke lambung (Sharma *et al.*, 2005), sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat dan pada akhirnya juga meningkatkan efektivitas terapi.

ODT dapat diformulasi dengan berbagai metode, yaitu metode yang menggunakan proses pemanasan dan yang tidak menggunakan pemanasan. Berdasarkan banyak metode formulasi yang ada, dipilih metode granulasi basah karena memiliki beberapa keuntungan antara lain dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk dengan penambahan pengikat yang menyalut partikel serbuk sehingga partikel melekat satu sama lain dan membentuk granul, dapat digunakan untuk zat aktif yang sulit mengalir atau sulit dikompres, distribusi yang baik dan keseragaman kandungan bagi zat aktif dosis kecil serta mencegah pemisahan komponen campuran selama proses produksi berlangsung (Siregar, 1992). Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini tahan panas serta memiliki sifat yang tidak mudah mengalir sehingga sesuai untuk metode granulasi basah.

Kriteria utama ODT adalah cepat larut atau hancur dalam rongga mulut, sehingga bahan penghancur yang digunakan sangat menentukan waktu hancur tablet umumnya mengandung kadar *superdisintegrant* yang relatif tinggi. Kadarnya ditentukan berdasarkan karakteristik dan jumlah zat aktif serta profil pelepasan obat yang dikehendaki. Oleh karena itu, pemilihan jenis dan jumlah *superdisintegrant* yang tepat sangat penting sebagai pendekatan pertama dalam pengembangan formulasi ODT (Camarco *et al.*, 2006).

Bahan pengikat ditambahkan dalam formula yang dibuat dengan metode granulasi basah bertujuan untuk meningkatkan kohesivitas serbuk sehingga pada proses kompresi dapat membentuk massa tablet yang kompak. Jenis, jumlah, dan distribusi bahan pengikat yang ditambahkan ke dalam granul akan mempengaruhi sifat fisik tablet. Dalam formulasi ODT digunakan pengikat berupa polimer larut air atau terdispersi dalam air yang cukup kuat untuk memungkinkan pembentukan tablet tetapi tidak sampai mengganggu proses disintegrasi tablet (Fu *et al.*, 2004; Hsu *et al.*, 2005).

Prajapati dan Patel (2010), mengadakan penelitian yang mempelajari efisiensi *superdisintegrant* yang berbeda untuk pembuatan *fast dissolve tablet* domperidone dengan metode granulasi basah. Macam *superdisintegrant* yang digunakan pada penelitian adalah *sodium starch glycolate* (SSG), Ac-Di-Sol, dan *crospovidone*. Efisiensi *superdisintegrant* untuk metode granulasi basah dikaji dengan menggabungkannya ke dalam tablet menggunakan 3 metode yaitu saat proses granulasi, setelah granulasi, dan sebagian saat granulasi dan sebagian setelah granulasi. Berbagai parameter seperti waktu hancur, waktu pembasahan, Q_{30} , kerapuhan, dan waktu disolusi rata-rata (*Mean Dissolution Time/MDT*) dibandingkan untuk mengevaluasi

superdisintegrant terbaik untuk metode granulasi basah. Hasil parameter fisik tablet menunjukkan bahwa efisiensi SSG dan *crospovidone*, aktifitas sebagai *superdisintegrant* berkurang secara signifikan ketika ditambahkan selama proses granulasi basah sedangkan efisiensi dari Ac-Di-Sol tidak terpengaruh.

Pada penelitian ini, obat antiemetik atau antimuntah dipilih sebagai bahan aktif dalam formula karena muntah merupakan masalah umum yang dialami oleh semua orang dari berbagai golongan usia. Pemberian obat pada pasien dalam kondisi mual, konsumsi air dapat memicu terjadinya muntah (Goel, 2009). Oleh karena itu, teknologi ODT ini sangat sesuai diformulasikan untuk obat-obat antiemetik atau antimuntah karena ODT dapat hancur di mulut tanpa perlu meminum air.

Domperidone adalah obat antiemetik yang juga dimanfaatkan pada pasien parkinson, gastroparesis (gangguan pergerakan lambung), dan *gastroesophageal reflux* pada pediatri. Domperidone tidak dapat menembus sawar darah otak. Obat ini bekerja melalui penghambatan reseptor dopaminergik D2 dan D3 yang merupakan *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) dan terletak di luar sawar darah otak (Parashar and Chauhan, 2012). Pada penggunaan per oral, domperidone mengalami metabolisme lintas pertama di hati sehingga menghasilkan bioavailabilitas rendah (15%) yang karena itu, terkadang tidak dapat mengurangi frekuensi muntah (Parmar *et al.*, 2009). Selain itu, domperidone yang termasuk dalam BCS kelas II (Sharma & Suresh, 2010), praktis tidak larut air sehingga menyebabkan disolusinya terbatas dan kecepatan absorpsi berkurang meski memiliki permeabilitas yang baik. Hal ini dapat menimbulkan penundaan onset aksi dari obat. Melalui pengembangan formulasi dalam bentuk ODT, onset aksi dapat dipercepat dan jumlah domperidone yang mengalami metabolisme lintas pertama dapat

berkurang sehingga bioavailabilitas dapat meningkat dan efek farmakologi yang diinginkan dapat tercapai.

Berdasarkan penelitian terdahulu, maka dilakukan optimasi terhadap formula ODT domperidone sebagai bahan aktif dengan dosis 10 mg. Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dengan variasi konsentrasi 2% dan 7%, PVP K-30 sebagai bahan pengikat dengan variasi konsentrasi 0,5% dan 1%, laktosa monohidrat sebagai pengisi, manitol sebagai pemanis, dan PEG 6000 sebagai pelicin. Ac-Di-Sol merupakan salah satu *superdisintegrant* yang cocok untuk formulasi ODT dan diketahui dapat menghasilkan profil disintegrasi yang cukup baik karena cepat mengembang menjadi 4-8 kali volume awalnya pada kontak dengan air sehingga dapat mempercepat proses pecahnya atau penghancuran tablet (Rowe *et al.*, 2009). Bahan pengikat yang digunakan dalam formulasi ini adalah PVP K-30 yang mempunyai daya ikatan yang kuat, tetapi tidak memperlama waktu hancur tablet (Foltmann dan Quadir, 2008). Sehingga bahan pengikat ini cocok untuk formulasi ODT dengan mengurangi sifat kerapuhan yang biasa dialami ODT tanpa mengganggu kecepatan hancur dari bahan penghancur. Metode optimasi yang digunakan adalah metode desain faktorial, metode ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang tepat dalam formulasi ODT domperidone yang dapat memberikan waktu hancur cepat sehingga pelepasan zat aktif juga cepat, serta memiliki kekerasan dan kerapuhan yang baik.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana pengaruh konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dan konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan ODT domperidone secara *in vitro*. Selain itu, bagaimana rancangan formula optimum kombinasi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang

menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik menurut Bhowmik (2009).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dan konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan profil pelepasan ODT domperidone secara *in vitro*. Selain itu, memperoleh rancangan formula optimum kombinasi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik menurut Bhowmik (2009).

Hipotesis penelitian ini adalah konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* dan konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat serta interaksinya mempengaruhi sifat fisik tablet dan profil pelepasan ODT domperidone secara *in vitro*. Selain itu, diperoleh rancangan formula optimum kombinasi Ac-Di-Sol dan PVP K-30 yang menghasilkan *orally disintegrating tablet* dengan waktu hancur kurang dari 60 detik menurut Bhowmik (2009).

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat yakni dapat dihasilkan suatu bentuk sediaan ODT domperidone yang memiliki sifat fisik tablet dan profil pelepasan domperidone secara *in vitro* yang optimal.